Pathologische Physiologie und Angriffsort der Tetanus-Intoxikation

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

László Bakó
aus Budapest

München, 1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. *Albrecht Struppler*

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. *G. Bodechtel*

Dekan: Prof. Dr. *H. Schwiegk*

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 1960

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die Arbeit ist in der „Medizinischen Monatsschrift“,
Heft 11, November 1960, S. 715—720, veröffentlicht worden.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, Birkenwaldstr. 44

Aus der Neurologischen Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. A. Bannwarth)
des Städtischen Krankenhauses rechts der Isar München

Pathologische Physiologie und Angriffsort der Tetanus-Intoxikation

Von Dr. Lászlo Bakó

Kaum auf einem anderen Gebiet finden sich, auch in der neusten Fachliteratur, so unzulängliche, ja nahezu mystische Vorstellungen, wie bei der Beschreibung des allgemeinen und lokalen Wundstarrkrampfes. Trotz zahlreicher und mühevoller Untersuchungen ist es bis heute allerdings nicht gelungen, völlige Klarheit in die eigentlichen Vorgänge bei der Erkrankung des Tetanus zu bringen. Uns interessiert die Frage, auf welchem Wege und mit welchem Mittel das Toxin selbst an den erkrankten Elementen des Körpers angreift. Daß der allgemeine Tetanus eine Angelegenheit des Zentralnervensystems ist, dürfte heute kaum mehr bestritten werden. Sehr widersprechend hingegen sind die Angaben über den sogenannten lokalen Tetanus, der der unbedingte Begleiter eines jeden aszendierenden Tetanus ist. Er kann bei Katzen, Kaninchen oder Affen durch intramuskuläre oder intraneurale Injektionen mit relativ kleinen Toxindosen (nämlich $^1/_{50}$ bis $^1/_{100}$ der tödlichen Dosis) an einer Extremität erzeugt werden. Das Bild des lokalen Tetanus erscheint in 2 bis 3 Tagen zunächst als eine andauernde, spontane Bewegung der Extremität, dann als eine Spastizität mit kurzen, krampfartigen Muskelzuckungen und schließlich als eine ausgesprochene Rigidität des tetanisierten Beines. Die Kontraktion ist auf die Muskeln, in die das Toxin injiziert wurde, lokalisiert. Die Größe der Ausbreitung hängt von der Menge des injizierten Toxins ab. Eine größere Menge des Toxins erzeugt einen allgemeinen Tetanus mit der Erscheinung der lokalen Kontraktion, die sich immer weiter, bis zur totalen Generalisation ausbreitet. Wird das Toxin intraneural injiziert, so erscheint die Wirkung erst in den Muskeln, die von dem injizierten Nerven versorgt werden. Die Ausbreitung erfolgt dann in jene Muskeln, die von den entsprechenden spinalen Segmenten innerviert werden und auch in die entgegengesetzten Extremitäten (*Krause*, 1884).

Der lokale Tetanus hat einen muskulären und einen tonisch-reflektorischen Anteil. Nach *Göpfert* und *Schäfer* (1941) handelt es sich bei der Muskelstarre um zwei Stadien:

1. Stadium der Tonuserhöhung (hypertonic stage), bei dem durch die Zunahme der dem Muskel über den motorischen Nerv zufließenden Impulse die echten tetanischen Verkürzungen zustande kommen. Muskel und Nerv bleiben dabei intakt und eine Nervendurchtrennung hebt die Tonuserhöhung auf.
2. Stadium der Dauerverkürzung (Starre), durch Vorgänge im Muskel selbst, der nicht mehr intakt ist und die Nervendurchtrennung bleibt erfolglos (aktionstromlose Kontraktur).

Die physikalischen und funktionellen Veränderungen der tetanischen Muskelfasern sind ähnlich, wie bei den Muskeln, deren Sehne durchschnitten wurde, wobei eine sogenannte myostatische Kontraktion entsteht, die eine abnorme Veränderung der tonischen Innervation ist. Die Erregbarkeit eines solchen Muskels in myostatischer Kontraktion ähnelt einem Muskel im Rigor mortis (*Pelloja*, 1951). Mikroskopisch findet man statt der normalen transversalen Striation, der bekannten Anordnung von isotropen und anisotropen Elementen der Fibrillen eine protoplasmatische Granulation und ein vergrößertes Kernvolumen. Löst sich aber die myostatische Kontraktion auf, so bekommt das histologische Bild wieder sein normales Aussehen.

Auf welche Art und Weise sich das in der äußeren Wunde gebildete Toxin im Organismus auszubreiten vermag, wird von zwei entgegengesetzten Theorien erklärt. Die Bluttransporttheorie behauptet, daß die Annahmestelle des Toxins der Blut- und Lymphstrom sei, und daß das Toxin ausschließlich auf dem Blut- und Lymphwege in das ZNS gelange. Die Nervenleitungstheorie behauptet dagegen, daß das Toxin an der Infektionsstelle von den marklosen Endigungen der motorischen Nerven aufgenommen werde, und entweder in den Achsenzylindern oder in den endo-perineuralen Lymphgefäßen der motorischen Nerven zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks wandere.

Die ursprüngliche These von *Vaillard* und *Vincent* (1891) bzw. *Zupnik* (1905) über die lymphogene Resorption und hämatogene Ausbreitung des Toxins wurde nach 50 Jahren von *Abel* (1935) und seinen Anhängern erneuert. *Vaillard* und *Vincent* unterstützten ihre Theorie mit einem Versuch an weißen Mäusen, bei denen das Tetanusgift in die Schwanzspitze gespritzt wurde, wo-

nach der Tetanus ausbrach, obwohl der Schwanz der Maus keine Nerven besitzt. *Abel* u. Mitarb. konnten durch intraneurale Toxininjektion keinen lokalen Tetanus auslösen, wogegen subkutane oder intramuskuläre Einspritzungen geringer Toxinmengen in ein Gliedmaß nach typischer Inkubationszeit zur Ausbildung eines lokalen Tetanus führten. Auch *Firor* und *Jonas* (1938) unterstützten *Abels* Theorie, da sie im Achsenzylinder kein Toxin nachweisen konnten. Nach der Bluttransporttheorie durchdringe das Toxin die Blut-Liquor-Schranke, die nach *Ramon* und *Descombey* (1930) für das Tetanustoxin permeabel ist, und bereite sich in jene Hirnareale aus, die eine besonders stark ausgebildete Vaskularisation besitzen (*Frank*, 1956). Das ZNS solle das ihm vom Blut angebotene Gift genau so binden, wie die anderen Organgewebe (*Wolf-Eisner*, 1928). Nach dieser Theorie beginnt also die Bindung in dem Augenblick, in dem das Toxin auf dem Blutwege an die motorischen Neuronen des ZNS und die Nervenendplatten der willkürlichen Muskulatur gelangt. Das gebundene Toxin ist nicht mehr nachzuweisen, aber die nach der gesättigten Bindungsfähigkeit freigebliebene Toxinmenge wäre in Blut und Lymphe nachweisbar (*Abel, Firor* und *Chalian*, 1938).

Die Theorie der Nervenleitung wurde 1903 von *Mayer* und *Ransom* für die Pathogenese des Tetanus entwickelt. Die Autoren zeigten, daß nach einer Durchtrennung des N. ischiadicus beim Kaninchen der Tetanus nur dann zustande kommt, wenn die gefäßreiche Narbe von neuen Achsenzylindern durchzogen war. Nach der Auffassung von *Mayer* und *Ransom* geschieht der Gifttransport von der Peripherie zum ZNS auf folgende Weise: Das Toxin wird an der Injektionsstelle, neben einer geringen Resorption in die Lymphbahn und kleinen Gefäße, von den marklosen Endigungen der motorischen Nerven aufgenommen und wandert in den Achsenzylindern zum Rückenmark. Hat das Toxin die Vorderhornzellen des Rückenmarks erreicht, so kann es sich hier mit den motorischen Ganglienzellen verbinden. Das hat eine Übererregbarkeit zur Folge, die sich durch eine Unilateralstarre bemerkbar macht. Das Gift wird dann auf dem Wege der Nervenfasern der vorderen Kommissur zu den motorischen Ganglienzellen der anderen Rückenmarkseite weitergeführt, was die Querstarre bewirkt. Das Toxin greift die taktilen Apparate des Reflexbogens an, die Folge ist eine Reflexsteigerung. Schließlich wandert das Toxin in der Richtung zum Gehirn und so wird sich dann die allgemeine Reflexübererregbarkeit entwickeln. Auch die Versuche von *Marie* und *Morax* (1902) sprachen für die Nervenleitungstheorie, nachdem sie zeigten, daß weniger Toxin benötigt wird, wenn es in den N. ischiadicus und nicht ins subkutane Gewebe injiziert wird. *Doerr* (1940) gelang es, das Tetanustoxin in motorischen Nerven nach subkutaner Injektion nachzuweisen. *Francis* (1914) fand bei der Untersuchung tetanusinfizierter Wunden das Blut kaum toxisch, im umgebenden Gewebe aber das tausendfache der tödlichen Dosis. *Lemétayer* (1945) zeigte, daß das Toxin zum Blut nur geringe Affinität hat, und daß das Tetanusgift weder in der Lage ist, in rote Blutkörperchen einzudringen noch sich mit Hämoglobin in vitro in nachweisbarer Menge zu verbinden. In denervierten Muskeln entwickelt sich kein lokaler Tetanus, aber das schon einmal festgesetzte Tetanustoxin verursacht auch nach Denervierung rapide Veränderungen an den affizierten Muskeln (*Courmont-Doyon*, 1899 *Hutter*, 1951). Für eine zentripetale Toxinwanderung sprechen auch *Buschettis* Versuche, die später von *Baylis* (1952) bestätigt wurden. Die Autoren haben das Toxin nach distaler Einimpfung in den regionalen motorischen Nervenstämmen wiedergefunden. *Sawamura* (1909) beobachtete, daß der lokale Tetanus an einem Bein die Ausdehnung der Erkrankung auf die Muskeln des anderen zur Folge hat. *Wright* hat durch intrakranielle Injektionen des Toxins in die Hirnnerven VII, X, XII einen Hirnstammtetanus erzeugt, wobei sich das Krankheitsbild als Strabismus, Vibrissae, Salivation, Bradykardie und Tortikollis manifestierte. Als ein weiterer Beweis für die Nervenleitungstheorie berichtete *Wright*, daß die Sklerosis der regionalen Nervenstämme den Ausbruch des lokalen Tetanus nach distaler i.m. Toxinimpfung verhindert. Ebenfalls *Wright* zeigte, daß die klassischen Symptome des lokalen Tetanus am Bein des Versuchstieres auftreten, obwohl die Zirkulation zwischen den eigenen Gefäßen und dem Hauptkreislauf durch äußeren Druck völlig ausgeschaltet war, während die funktionelle nervöse Verbindung des Gliedes mit dem Rückenmark intakt blieb. In diesem Versuch konnte also die Blutzirkulation bei der Entwicklung des Tetanus gar keine Rolle spielen (*Wright*, 1950, 1951, 1952).

Viele Forscher (*Gumprecht* 1895, *Aschoff* und *Robertson* 1915, *Speransky* 1928, *Panomarew* 1928, *Tiffeneau* und *Marie* 1907, *Brierly* 1949, *Wright* 1950) haben sich für die Theorie ausgesprochen, daß die zentripetale Giftwanderung in den endo-perineuralen Spalträumen zwischen den submeningealen Liquorräumen und den Lymphbahnen der peripheren und Sinnesnerven erfolgt, nachdem in den betreffenden Geweben keine lokalen Degenerationsvorgänge nachgewiesen werden konnten. *Aschoff, Pillemer* und *Wartmann* (1947) behaupteten, daß das Tetanustoxin selbst an der Nervenzelle nichts ändert. Nach der Theorie der perineuralen Lymphbahnleitung ist der bei der Muskelkontraktion entstehende Druck die Voraussetzung für die zentripetale Toxinwanderung (*Baylis*, 1952). Gegen diese Theorie spricht die Tatsache, daß nach subkutaner oder intramuskulärer Toxininjektion, wenn man den freigelegten N. ischiadicus seines Perineuriums entblößt, der Tetanus genau so schnell eintritt (*Penitschka*, 1953). Außerdem scheint eine Fortbewegung in den endo-perineuralen Nervenspalträumen schon aus anatomischen und physiologischen Gründen sehr unwahrscheinlich (*Weed* 1914, *Vogler* 1949). Es ist fraglich, ob direkte Verbindungen zwischen den Perineuralräumen und dem ZNS bzw. den Muskelzellen bestehen (*Defrise* 1930, *Jossifow* 1933, *Shdanow* 1930—31).

Es bleibt also als die am meisten anerkannte Theorie die Fortleitung des Toxins durch den Achsenzylinder der motorischen Nerven, wenn auch einige Gegenargumente vorliegen (*Binot* 1899, *Pochhammer* 1919, *Högger* 1939), die aber die Richtigkeit der Theorie noch nicht auszuschließen brauchen. Tatsache ist, daß im ZNS der Versuchstiere Tetanustoxin nur nach intrazerebralen, intraspinalen und intraneuralen Toxininjektionen nachgewiesen werden konnte und sonst alle Versuche negativ verliefen, gleichgültig ob das Toxin subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert wurde. Es ließ sich aber niemals eine Fortbewegung von Tetanustoxin zentralwärts entlang dem Achsenzylinder in überzeugender Weise nachweisen. Das kann jedoch Gründe haben, die in der Natur des Tetanustoxins liegen. Es ist nämlich nicht bekannt, welche Eigenschaften ein Stoff besitzen muß, um im Nerven wandern zu können. Nach Veröffentlichungen aus dem Virusforschungsinstitut von *Kausche* ließ sich in den elektronenoptisch erhaltenen Bildern der morphologischen Struktur des Achsenzylinders auch bei schwerstem Befall mit neurotropem Virus kein Virus im Axon morphologisch nachweisen. *Kausche* hält es aber trotzdem für physikalisch möglich, daß sich entlang dem Gewirr von Längsfasern ein, im Vergleich zum Virus wesentlich kleineres, Molekül, wie das des Tetanustoxins fortbewegen kann (*Schmidt*, 1952).

Die Untersuchungen über die Pathogenese des Wundstarrkrampfes haben zu zwei verschiedenen Ergebnissen geführt. Die eine Forschergruppe behauptete, daß der lokale Tetanus ein rein peripheres Problem sei, hervorgerufen durch die Erkrankung der motorischen Endplatte, Muskelfasern und des sensibel, propriozeptiven Apparates. Den zentralen Anteil der Starre sollen dabei die sensiblen Impulse erklären, deren Reizursprung in den sensiblen Endorganen der Muskulatur selbst liegt. Der zentrale Anteil soll reflektorisch ausgelöst werden (*Göpfert* und *Schäfer* 1941). Diese Auffassung wurde vor allem von *Abel* und seiner Schule vertreten. *Abel* glaubte die periphere Toxinwirkung bewiesen zu haben, als er durch multiple intramuskuläre Injektionen von $^1/_{200}$ der tödlichen Dosis des Hundes nur einen lokalen Tetanus, ohne irgend ein Zeichen des Reflextetanus, erzeugen konnte. Nach Versuchen von *Acheson* (1942), *Perdrup* (1946) und *Harvey* (1939) scheint eine funktionierende Endplatte für die periphere Tetanuskontraktion unerläßlich zu sein. In der Endplatte des tetanischen Muskels laufen lokale Erregungsvorgänge verstärkt ab. Der Aktionsstrom ist dabei verkleinert und inkonstant, zeigt beim Versuchstier eine erhöhte Hemmung. Mit der Degeneration des Nerven und der Endplatte nach Nervendurchtrennung nimmt zwar die Starre der tetanisierten Extremität ab, aber es bleibt eine leichte Rigidität auch nach der Durchschneidung erhalten (*Lenormant* 1942, *Ransom* und *Sams* 1928, *Hutter* 1951). Dieser Dauerspasmus spricht also dafür, daß die Starre durch einen in der Endplatte verankerten Mechanismus im Sinne eines abnorm niedrigen Tonus des motorischen Endorgans ausgelöst wird. *Lenormant* (1942) untersuchte die Chronaxie-Werte bei den tetanisierten Tieren und beobachtete, daß sie nach einer gewissen Zeit ansteigen, aber in der ersten Phase der Erkrankung nach Nervendurchschneidung wieder auf die normalen Werte zurückfallen. Wird dagegen die Nervendurchtrennung in einem späteren Stadium vorgenommen, so kann das keinerlei Änderungen mehr zur Folge haben. Der sichere Befund, daß es Starre ohne Aktionsstrom gibt, zeigt an, daß die periphere Starre des tetanischen Muskels eine Kontraktur darstellt. Diese Kontraktur kann, was die elektrischen Vorgänge anlangt, mit den üblichen chemischen Kontrakturen gleichgesetzt werden, die ja auch stromlos verlaufen.

Derartige chemische Kontrakturen verursachen viele Protoplasmagifte wie Basen, Chloroform und vor allem Acetylcholin, das von allen pharmakologischen Substanzen die Erscheinung des Tetanus am besten nachahmt. Acetylcholin wirkt sowohl unmittelbar und ohne Erzeugung eines Aktionstroms auf das kontraktile Protoplasma, als auch auf den Überträgerapparat und damit analog einem Nervenimpuls. Eine einzelne Erregungswelle wird an der mit Acetylcholin vergifteten motorischen Endplatte in einen Tetanus transformiert. Man hat daher angenommen, daß die Anhäufung von Acetylcholin durch das Tetanusgift bedingt wäre (*Göpfert* und *Schäfer*, 1941). Nachdem solche Anhäufung von Acetylcholin durch die Cholinesterase verhindert wird, liegt der Gedanke nahe, daß das Toxin die Cholinesterase unwirksam macht. *Lanari* und *Devoto* (1946) fanden die tetanischen Muskeln nach i.v. Injektion von Acetylcholin besonders empfindlich. Auch die Versuche von *Homann* (1956), in denen er durch Steigerung der Cholinesterasewirkung mittels basischer Aminosäure die Überlebenszeit der Versuchstiere verlängern und sie zum Teil sogar am Leben erhalten konnte, sprechen dafür, daß die Ursache der Störung an der motorischen Endplatte eine toxinbedingte Hemmung der Cholinesterase-aktivität ist, die sich in vitro nachweisen läßt. Diese toxinbedingte Hemmung der Cholinesteraseaktivität führt dazu, daß im krampfenden Muskel regelmäßig ein höherer Acetylcholingehalt nachweisbar ist, als in dem entsprechenden nichtkrampfenden Muskel desselben Tieres. Auf der anderen Seite ist aber der Cholinesterasegehalt der vergifteten Muskeln nicht vermindert, was nach *Martini, Torda* und *Zironi* (1939) darauf beruhen könnte, daß ein Enzymmangel des Muskels durch aus dem Blut stammende Cholinesterase ersetzt wird. Die Versuche von *Ambache, Morgan* und *Wright* (1948), in denen sie nach Toxininjektion in die vordere Augenkammer eine Verminderung des Acetylcholins in Iris und im Kammerwasser feststellten, stützen *Homanns* experimentelle Ergebnisse.

Die von *Abel* begründete Theorie, daß das Tetanustoxin primär an den propriozeptiven Endorganen, peripheren Nerven oder Muskelfasern wirkt, deren Vergiftung zum tonischen Krampf der Muskulatur führt, konnte aber niemals bewiesen werden. Es muß nicht eine spezifische Toxinwirkung am Muskel angenommen werden: die aktionsstromlosen Dauerverkürzungen der quergestreiften intakten Muskulatur sind chemisch (Acetylcholin) und physikalisch (Druck) zu erzeugen (*Ebbecke*, 1951). Bei einer rein örtlichen Wirksamkeitsentfaltung des Toxins wäre eine Einwanderung in die umgebende Muskulatur notwendig, was aber, wie bewiesen wurde, kaum stattfindet, vielmehr erfolgen längst vorher Abtransport und regelmäßige und gleichmäßige Verteilung im Körper (*Klensch*, 1952). Andererseits lassen sich die typischen unilateralen Tetanuszeichen nach Injektion sehr kleiner Toxindosis in den großen motorischen Nervenstamm, weit entfernt von den Muskeln, die er innerviert und nahe zum Rückenmark, ebenfalls schwer auf Grund einer peripheren Intoxikation zu erklären. Bedenkt man schließlich, daß sich die Starre später auch auf die Antagonisten auszubreiten vermag, so scheint die Auffassung über die rein periphere Wirkung des Toxins auf die sensiblen Nervenendigungen oder auch auf die Muskelendplatte sehr unwahrscheinlich zu sein.

Eine zweite Forschergruppe behauptete daher, daß die Toxinwirkung auf die Muskulatur eine indirekte sei und daß das Tetanustoxin sich primär im Zentralnervensystem manifestiere. *Wright* (1951) hat in seinen eindrucksvollen Versuchen am Kaninchen den Zugang eines intravenös verabfolgten Narkotikums in das eine tetanische Bein durch äußeren Druck mit Hilfe einer Manschette verhindert, ohne die Reizleitung des Nervs zu beeinflussen. Es schien für den Fortgang der gesteigerten mechanischen und elektrischen Aktivität gleichgültig zu sein, ob das Anästhetikum an die myoneuralen Bindungen gelangte oder nicht. Jeder Infektionsherd verursacht eine mechanische, osmotische oder chemische Reizung der diesen Bezirk versorgenden sensiblen Nervenendigungen. Die Nervenendigungen und Muskelspindeln werden also nicht durch die spezifische Wirkung des Tetanustoxins gereizt, sondern chemisch oder mechanisch durch die unspezifische Begleitreaktion des Gewebes als Folge der Toxininvasion (*Klensch*, 1953). Da eine solche örtliche Reaktion keinen, auch nicht lokalen,

Tetanus verursachen kann, ist die primäre Voraussetzung für das Zustandekommen des Wundstarrkrampfes zentraler Natur. Der örtliche Reizherd allein, ohne eine Erregbarkeitssteigerung des ZNS kann für das Entstehen eines lokalen oder allgemeinen Tetanus niemals ausreichen. Die lokale Toxinwirkung muß mit dem zentralen Vorgang zusammentreffen, um den tetanischen Zustand hervorzurufen (*Klensch,* 1953). Die lokalen Veränderungen sind unbedingte Begleiterscheinungen jeder Intoxikation, aber eine primäre oder ausschließlich periphere Giftwirkung kann ausgeschlossen werden.

Das Toxin des Tetanusbazillus besitzt eine in spezifischer Weise auf die zentrale Substanz gerichtete Wirksamkeit, es hat eine ausgesprochene Affinität zum Zentralnervensystem. Es wurde daraus gefolgert, daß der Tetanus eine Nervenkrankheit ist, wobei das Toxin das Nervensystem schädigt. Nach *Klensch* unterscheidet man drei Vergiftungsstufen:

1. Stadium erhöhter Erregbarkeit und Entladungsbereitschaft der Zentren. Die im Zentrum ankommenden Impulse werden in diesem Stadium eine verstärkte und verlängerte Entladung der motorischen Einheiten auslösen.
2. Spontanentladung, wobei die motorischen Ganglienzellen einen erhöhten periodischen oder dauernd beibehaltenen Reiz in die von ihnen versorgte Muskulatur aussenden (Spontankrämpfe).
3. Stadium der Lähmung der Ganglienzellen mit Einstellung der Entladungstätigkeit.

Die Toxinbindung der nervösen Substanz ist noch nicht genügend geklärt. Die graue Substanz soll mehr Toxin binden als die weiße und mit dem Alter soll die Bindungsfähigkeit zunehmen. Das Toxinbindungsvermögen der nervösen Substanz ist nach *Doerrs* Messungen sehr klein, 0,1 g Hirn konnte nicht einmal das Fünffache der tödlichen Dosis (für Mäuse) völlig neutralisieren. Das nichtgebundene Toxin ist in der nervösen Substanz nicht nachweisbar. Man muß annehmen, daß die krankmachende Toxindosis im ZNS sehr klein ist, kleiner als der Bindungsfähigkeit des Nervengewebes entspricht (*Vogler,* 1949).

Man vermutete vor allem, daß bei der Intoxikation hauptsächlich das Rückenmark beteiligt ist und zwar durch eine funktionelle Hyperaktivität der Vorderhornzellen. Wenn ein lokaler Tetanus z. B. am hinteren Bein des spinalen Kaninchens herbeigeführt wird, so werden die Muskelgruppen, die von den affizierten Rückenmarkssegmenten innerviert werden, spastische Kontraktionen und gesteigerte spontane elektrische Aktivität aufweisen und nicht etwa die Muskelgruppen, die dem Ort der Applikation am nächsten liegen (*Davies,* 1954). Es scheint daher wahrscheinlich zu sein, daß die hochlokalisierte Intoxikation im Rückenmark an jenen Neuronen angreift, die mit den überaktiven Vorderhornzellen in einem engen Kontakt stehen.

Außer *Abel* und den Vertretern seiner Theorie, die die Tetanus-Intoxikation rein peripher als eine Störung der motorischen Endplatte aufgefaßt haben, nahmen die meisten Forscher an, daß die Muskel-„Spastizität", die sich in den frühen Stadien der Erkrankung entwickelt, die Integrität des Reflexbogens benötigt. So war die Auffassung naheliegend, daß das Toxin an den Strukturelementen des Reflexbogens wirkt und dadurch die verstärkte und verlängerte Entladung der motorischen Kerne des Rückenmarks auslöst.

Davies und seine Mitarbeiter waren die ersten, die die spinalen Reflexe bei Tetanus-Tieren untersucht haben und dabei bemerkten, daß die monosynaptischen Reflexe, die durch die Reflexkollateralen direkt, d. h. über nicht mehr als eine Synapse auf die Vorderhornzelle übertragen werden, bei den N.-ischiadicus-injizierten Kaninchen, sowohl auf der gesunden, als auch auf der tetanischen Seite, in allen Stadien der Erkrankung ausgelöst werden können. Die Versuche wurden mit Hilfe des Elektromyographen durchgeführt. Es hat sich gezeigt, daß die nach einem Eigenreflex auftretende, charakteristische Innervationsstille („silent period") nach dem kurzdauernden Spitzenpotential („spike") im Elektromyogramm genau so aufgetreten ist und ungefähr so lang dauerte, wie bei den Kontrolltieren. Dagegen war das Ergebnis anders, als *Davies* Fremdreflexe, deren Reflexbogen mehrere Schaltneuronen enthält, die also polysynaptisch sind, untersuchte. Nach intraneuraler Toxininjektion gelang es, den Flexorreflex und den gekreuzten Extensorreflex, die bei gesunden Tieren schwer auszulösen sind, durch einen kräftigen Druck auf den Metatarsus des Kaninchens hervorzurufen. Die Reizbeantwortung und die elektrische Aktivität waren auf der toxininjizierten Seite weitgehend gesteigert. Das Tetanustoxin scheint also im Gegensatz zu den Eigenreflexen, die polysynaptischen Reflexe stark zu beeinflussen.

Die *Davies*schen Versuche, die später von *Bradley* und *Eccles* (1955) bestätigt wurden, sprechen nicht nur dafür, daß die Toxinwirkung zentral erfolgt, sondern zeigen auch, daß das Tetanusgift an den Strukturelementen des polysynaptischen Reflexbogens anzugreifen vermag. Die Eigen- und Fremdreflexe können in verschiedener Weise gestört sein. Die Reflexe fehlen, sobald der Reflexbogen an irgendeiner Stelle, infolge einer motorischen Lähmung oder einer Erkrankung der sensiblen Fasern unterbrochen ist oder auch bei Unterbrechung der Synapse des Reflexbogens im Rückenmark selbst. Nachdem aber bei der Tetanus-Intoxikation nur die polysynaptischen und niemals die monosynaptischen Reflexe affiziert werden, scheint es naheliegend, daß der Angriffsort des Toxins an den Strukturelementen des Reflexbogens liegt, die die beiden Reflexbahnen voneinander unterscheiden — also an den Schaltneuronen.

1953 beobachteten *Bradley, Easton* und *Eccles,* daß Strychnin im Rückenmark durch die selektive Blokkierung der Hemmungssynapsen zu wirken scheint. Die Hemmungssynapsen vermitteln die durch Impulse der Muskelafferenzen hervorgerufene Hemmung den Motoneuronen. Der Nervenimpuls wird durch die primären afferenten Fasern entlang der direkten Hemmungsbahn zu den Hemmungssynapsen der Motoneurone geleitet. Der ankommende Nervenimpuls befreit eine spezifische hemmende Überträgersubstanz an der Hemmungssynapse und diese Substanz bewirkt einen Zusammenbruch des Membranwiderstandes, so daß die postsynaptische Membran des Motoneurons besonders für kleinere Ionen permeabel wird. Bei dieser Vergrößerung der ionischen Permeabilität fließen kleinste Ströme

durch diese aufgelockerte Hemmungsareale, sie breiten sich über die benachbarten Membranteile aus und bewirken dort eine weitere Auflockerung. Schließlich wird die Hyperpolarisation auf die ganze Membran der Motoneuronen ausgebreitet und so das hemmende postsynaptische Potential (inhibitory postsynaptic potential, IPSP) hervorgerufen. Die Hemmungswirkung des Strychnins kommt also durch Unterdrückung dieses IPSP zum Ausdruck, das durch Impulse in den hemmenden präsynaptischen Fasern hervorgerufen wird (*Coombs, Eccles* und *Fatt*, 1955). Das Strychnin kann daher als das „Curare" der Hemmungssynapsen angesehen werden.

Sherrington (1948), der 50 Jahre vor *Bradleys* Beobachtungen erstmals die Wirkung des Tetanustoxins auf die spinalen Reflexe als eine Umwandlung von Hemmung in Erregung beschrieb, deutete auf die große Ähnlichkeit der Strychnin- und Tetanustoxinwirkung hin. Diese Ansicht wurde vielfach bestätigt. So haben *Brooks, Curtis* und *Eccles* (1955) die Wirkung des Tetanustoxins auf den spinalen Hemmungsmechanismus geprüft. Ihre Mikroelektrodenversuche zeigten, daß das IPSP an den Motoneuronen nach Toxininjektion in den N. ischiadicus selektiv niedriger wurde, während das erregende postsynaptische Potential (excitatory postsynaptic potential, EPSP) unbeeinflußt blieb. Die wiederholt durchgeführten Versuche hatten immer das gleiche Ergebnis: das Toxin wirkte auf die synaptische Hemmung depressorisch. *Eccles, Rosamond Eccles* und *Fatt* (1956) sowie *Brooks, Curtis* und *Eccles* (1957) gelang es durch elektrischen Reiz der freigelegten Vorderwurzeln wiederholte antidrome (gegenläufige) Reizwellen zu erzeugen und dadurch die Hemmungssynapsen der antidromen Hemmungsbahn, die Renshaw-Zellen genannt werden, zu einer wiederholten und verlängerten Entladung zu bringen. Diese antidrome Entladung der Renshaw-Zellen ruft dann das IPSP an den Motoneuronen, zu denen die Axone der Renshaw-Zellen führen, hervor (*Eccles, Fatt* und *Koketsu*, 1954). Nach Applikation von Tetanustoxin konnte auch diese „Renshaw"-Hemmung aufgehoben werden, was entschieden für eine spezifische depressorische Wirkung des Toxins auf die zentrale Hemmung spricht.

In der letzten Zeit sind Versuche auch an tetanuskranken Menschen durchgeführt worden (*Perlstein, Turner* und *Elam*, 1958). Das Elektromyogramm (EMG) wurde mit Hilfe von unipolaren Nadelelektroden von den Masseter- und Trapezius-Muskeln abgeleitet. Die Untersuchungen, in denen es möglich war, bei Tetanuspatienten Reflexspasmen mit maximaler EMG-Aktivität der Vorderhornzellen auf verschiedene Reizanlässe leicht auszulösen, sprechen dafür, daß das Tetanustoxin die Reflexirradiation verändert und die autorhythmischen Nervenzellen synchronisiert. Die abnorme Überempfindlichkeit der Tetanuskranken auf die geringfügigsten auditiven, visuellen, taktilen, interozeptiven und propriozeptiven Reize wird aber, nach den Versuchsergebnissen der genannten Autoren, nicht durch eine Erhöhung des zentralen Erregungszustandes („central excitatory state"), sondern durch eine allgemeine Herabsetzung des zentralen Hemmungszustandes („central inhibitory state") erklärt. Die vermehrten Reizimpulse laufen entlang der Reflexbahn „enthemmt", also ungehindert und unkoordiniert durch den Hemmungsmechanismus, um die charakteristischen Muskelspasmen der Krankheit hervorzurufen (*Lambert*, 1957). Es fehlt der inhibitorische Faktor, um die Irradiation der in das ZNS ankommenden Reizwellen zu hemmen.

Die toxinbedingte depressorische Wirkung auf die synaptische Hemmungsübertragung muß mit einer Funktionsstörung der chemischen Zwischensubstanzen zusammenhängen, die die Aufgabe haben, den Membranwiderstand für den ankommenden Nervenimpuls zu vermindern. In dieser Hinsicht ist das Tetanustoxin entweder mit Strychnin oder mit Botulinum-Toxin gleichzusetzen. Das Tetanustoxin tritt also in die direkte oder antidrome Hemmungsbahn ein und verhindert, ähnlich wie Botulinum-Toxin, die Freisetzung von chemischen Zwischensubstanzen an den Hemmungssynapsen und zwar dadurch, daß es die präsynaptischen Endigungen der Schaltneurone sozusagen „versiegelt" (*Brooks*, 1957). Die andere Möglichkeit ist, daß das Toxin dem Strychnin (*Bremer*, 1941) ähnlich wirkt: es wird an den Hemmungsarealen der subsynaptischen Membranen gebunden, wo es durch eine vergrößerte Durchlässigkeit die speziellen Hemmungsrezeptoren der Membran depolarisiert. Die Depolarisierung blockiert die Impulsübertragung der Hemmungsbahn und bringt die Verkleinerung der Chronaxie mit sich (*Pelloja*, 1951). Die Folge beider Vorgänge ist eine Enthemmung und Schwellenerniedrigung für den präsynaptischen Impuls, die zu einer erhöhten Erregbarkeit der Ganglienzellen führt. Diese werden auf die von der Peripherie einlaufenden sensiblen Impulse verstärkt antworten, nachdem sie infolge der Enthemmung synchronisiert und unkoordiniert sind. Man weiß heute noch nicht mit Sicherheit, welche Arten von Zwischensubstanzen bei diesen Hemmungsvorgängen in Frage kommen. Obwohl der Cholinstoffwechsel bei der Intoxikation eine besondere Rolle zu spielen scheint (*Pelloja* 1951, *Martini, Torda* und *Zironi* 1939, *Ambache* und *Wright* 1948, *Homann* 1956), muß nicht angenommen werden, daß das Acetylcholin der einzige Stoff ist, der für die chemische Übertragung erregender und hemmender Impulse verantwortlich gemacht werden kann. Nachdem das Tetanustoxin nur das IPSP nicht aber das EPSP zu beeinflussen vermag, scheint die Annahme von *Eccles* (1957), daß für die Vermittlung der zentralen Erregung und Hemmung verschiedene Überträgerstoffe maßgeblich sind, berechtigt zu sein. Auch sein Versuch, in dem er nach Reizung der Formatio reticularis und des Cerebellums eine zentrale Hemmung hervorrufen konnte, die mit Strychnin nicht zu beeinflussen war, spricht für diese Auffassung. So muß die Frage nach der Tetanustoxin-Wirkung auf die synaptische Hemmung letzten Endes von der Aufdeckung solcher Zwischensubstanzen abhängig gemacht werden. Daher können die hier dargestellten Zusammenhänge nur ein vorläufiges Bild über den Wirkungsmechanismus der Tetanus-Intoxikation geben.

Obwohl die sich über mehr als ein halbes Jahrhundert erstreckenden Versuche in den letzten Jahren das Problem einer Lösung wesentlich näher gebracht haben, bleiben noch zahlreiche Fragen offen, für deren Beantwortung weitere neurophysiologische und neurochemische Untersuchungen notwendig sind.

Literaturverzeichnis

Monographien:

1. *Courmont, J.* u. *M. Doyon:* Le tétanos. Baillière, Paris (1899).
2. *Eccles, J. C.:* The Physiology of Nerv Cells. Baltimore (1957).
3. *Krause, W.:* Die Anatomie des Kaninchens. Leipzig, S. 336 (1884).
4. *Linder, F.:* Der Tetanus. In: Handbuch der Inneren Medizin. Infektionskrankheiten, 2. Teil, S. 243. Springer, Berlin (1952).
5. *Pelloja, M.:* Le tétanos expérimental par la toxine tetanique. Masson et Cie., Paris (1950).
6. *Schmidt, H.:* Pathogenese, Therapie und Prophylaxe des Tetanus. Elwert, Marburg (1952).
7. *Sherrington, C. S.:* The Integrative Action of Nervous System. Ed. 2. New Haven, Conn. Yale Univ. Press, Cambridge (1955).
8. *Wright, G. P.:* Botulinum and Tetanus Toxin. In: Mechanism of Microbiol Pathogenecity. 5th Symp. Soc. Gen. Microbiol: Univ. Press, Cambridge (1955).

Einzelarbeiten:

9. *Abel, J. J.:* Researches on Tetanus. Bull. Johns Hopkins Hosp. **56**, 84 (1935a); **56**, 317 (1935b); **57**, 343 (1935); **59**, 307 (1936).
10. *Abel, J. J., W. M. Firor, Chalian:* Bull. Johns Hopkins Hosp. **63**, 373 (1938b).
11. *Acheson, G. H., O. D. Ratnoff, E. D. Schoenbach:* Journal Exp. Med. **75**, 465 (1942).
12. *Ambache, N., R. S. Morgan, G. P. Wright:* Brit. J. Exp. Path. **29**, 408 (1948).
13. *Aschoff, L., H. E. Robertson:* Med. Klin. I. 715 (1915); II. 744 (1915).
14. *Baylis, J. H., J. Mackintosh, G. P. Wright, R. S. Morgan:* J. Path. Bact. **64**, 33 (1952a); 47 (1952b).
15. *Binot, J.:* C. R. Soc. Biol. 51, 529 (1899).
16. *Bradley, K., D. M. Easton, J. C. Eccles:* J. of Physiol. 130, 396 (1955).
17. *Bremer, F.:* Proc. Soc. Exp. Biol. 46, 627 (1941).
18. *Brierly, J. B., E. J. Field:* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 12, 86 (1949).
19. *Brooks, V. B., D. R. Curtis, J. C. Eccles:* Nature, **175**, 120 (1955).
20. *Brooks, V. B., D. R. Curtis, J. C. Eccles:* J. of Physiol. **135**, 655 (1957).
21. *Coombs, J. S., J. C. Eccles, P. Fatt:* J. of Physiol. **130**, 396 (1955).
22. *Davies, J. R., R. S. Morgan, E. A. Wright, G. P. Wright:* Archiv. Int. de Physiol. **62**, 248 (1954).
23. *Defrise, A.:* Archiv. gen. di. Neur. 2, 132 (1930).
24. *Doerr, R.:* Schweiz. med. Wschr. **70**, 89 (1940).
25. *Ebbecke, U.:* Arzneimittelforschung. **1**, 49 (1951).
26. *Eccles, J. C., R. M. Eccles, P. Fatt:* J. of Physiol. **130**, 154 (1956).
27. *Eccles, J. C., P. Fatt, K. Koketsu:* J. of Physiol. **126**, 524 (1954).
28. *Firor, W. M., A. F. Jonas:* Bull. Johns Hopkins Hosp. **62**, 91 (1938).
29. *Francis, E.:* Treasury Dept. U.S. Publ. Health Service. Hyg. Lab. Bull. No. 35 (1914)
30. *Frank, M.:* nach: *Spath, F.:* Arch. Klin. Chir. **284**, 109 (1956).
31. *Göpfert, H., H. Schäfer:* Arch. Exp. Path. Pharmakol. **197**, 93 (1941).
32. *Gumprecht* Pflügers Arch. **59**, 105 (1895).
33. *Harvey, A. M.:* J. of Physiol. **96**, 348 (1939).
34. *Homann, W.:* Arch. Klin. Chir. **284**, 140 (1956).
35. *Högger, D.:* Zschr. Hyg. **121**, 663 (1939).
36. *Hutter, O. F.:* J. of Physiol. **112**, 1 P (1951).
37. *Jossifow, G.:* Ref. Ber. Biol. **23**, 715 (1953).
38. *Klensch, H.:* Pflügers Arch. **256**, 104 (1952/53).
39. *Klensch, H.:* Medizinische, 1445 (1953).
40. *Lambert, E. H.:* Proc. of Staff Meetings of the Mayo Clinic. Rochester, **32**, 7 (1957).
41. *Lanari, A, C. Devoto:* An. Cat. Pat. y Clin. TBC. **8**, 42 (1946).
42. *Lemétayer, E.:* C. R. Soc. Biol. **139**, 454 (1945).
43. *Lenormant, H.:* C. R. Soc. Biol. **136**, 359 (1942); **136**, 32 (1942a); **136**, 35 (1942b).
44. *Marie, A., V. Morax:* Ann. Inst. Past. **16**, 818 (1902); **17**, 335 (1903).
45. *Martini, E., C. Torda, A. Zironi:* J. of Physiol. **96**, 168 (1939).
46. *Meyer, H., F. Ransom:* Arch. Exp. Path. Pharmakol. **49**, 369 (1903).
47. *Penitschka, W.:* Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **274**, 435 (1953).
48. *Perdrup, A.:* Acta. Pharmacol. 2, 220 (1946).
49. *Perlstein, M. A., M. Turner, H. Elam:* Arch. of Physical Med.. and Rehab. **39**, 283 (1958).
50. *Pillemer, L., W. B. Wartmann:* J. of Immunol. **55**, 277 (1947).
51. *Pochhammer, C.:* Dtsch. med. Wschr. **34**, 50 (1919).
52. *Ponomarew, A. W.:* Z. Exper. Med. **61**, 93 (1928).
53. *Ramon, G., P. Descombey:* C. R. Soc. Biol. **93**, 358 (1931).
54. *Ransom, S. W., C. F. Sams:* J. Neurol. a. Psychopathol. **8**, 304 (1928).
55. *Sawamura:* Arb. a. d. Inst. f. Infektionskrankheiten. Bern, H. 4 (1909).
56. *Shdanow, A.:* Anat. Anz. **71**, 221 (1930/31).
57. *Speransky:* Ann. Inst. Past. **42**, 179 (1928).
58. *Tiffeneau, M., A. Marie:* C. R. Soc. Biol. **63**, 683 (1907).
59. *Vaillard, L., H. Vincent:* Ann. Inst. Past. **5**, 1 (1891).
60. *Vogler:* Schweiz. Z. Path. u. Bakt. **12**, 692 (1949).
61. *Weed, H.:* J. of Med. Research. **31**, 21 (1914).
62. *Wolff-Eisner, A.:* Zbl. Bakt. I. Orig. **106**, 348 (1928).
63. *Wright, E. A.:* J. of Immunol. **71**, 41 (1953).
64. *Wright, E. A., R. S. Morgan, G. P. Wright:* J. Path. Bact. **62**, 569 (1950).
65. *Wright, E. A., R. S. Morgan, G. P. Wright:* Brit. J. Exp. Path. **32**, 169 (1951).
66. *Wright, E. A., R. S. Morgan, G. P. Wright:* Lancet, **263**, 316 (1952/II).
67. *Zupnik, L.:* Dtsch. Med. Wschr. **31**, 1999 (1905).

LEBENSLAUF

Ich, *László Bakó,* bin am 4. Juni 1936 in Budapest/Ungarn geboren. Mein Vater war Maschineningenieur, er ist 1960 gestorben. Meine Mutter ist Sprachlehrerin, sie lebt in Budapest. Die Volksschule habe ich von 1942 bis 1946 und das Humangymnasium von 1946 bis 1954 in Budapest besucht. Das Abitur habe ich im Sommer 1954 absolviert. Im September 1954 bin ich in die Medizinische Fakultät der Universität Budapest immatrikuliert worden, wo ich nach Belegen von vier vorklinischen Semestern die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Herbst 1956, nachdem der ungarische Freiheitskampf niedergeschlagen wurde, bin ich infolge der Unruhen nach dem Westen geflohen und bin in der Bundesrepublik Deutschland aufgenommen worden, wo ich das Asylrecht bekam. Nachdem das Bayerische Staatsministerium für Unterricht und Kultus mich für das hiesige Studium der Medizin zuließ, belegte ich sieben klinische Semester an der Universität München. Das medizinische Staatsexamen habe ich in der Zeit vom 7. März bis 3. Juni 1960 in München bestanden.